

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)

Vom 3. August 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. August 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Juli 2017 (BAnz AT 09.08.2017 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 02. Februar 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 3. August 2017

In Kraft getreten am: 3. August 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27.01.2017):

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:Studie – KEYNOTE024: Pembrolizumab vs. Platinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation)¹

Endpunkt	Interventionsgruppe Pembrolizumab		Kontrollgruppe Platinbasierte Chemotherapie ^a		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^b absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
	109	n. e. [n.b.; n.b.] 30 (27,5)	107	12,6 [9,4; n. b.] 44 (41,1)	0,57 [0,36; 0,92] 0,020
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
Dyspnoe	107	n. e. [9,9; n. b.] 28 (26,2)	105	6,2 [4,2; n. b.] 41 (39,0)	0,54 [0,33; 0,87]; 0,012
Fatigue	107	3,5 [1,4; 9,6]; 53 (49,5)	105	2,4 [1,4; 3,5] 64 (61,0)	0,69 [0,47; 1,00]; 0,049
Schlaflosigkeit	107	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (26,2)	105	6,5 [4,2; n. b.] 40 (38,1)	0,58 [0,35; 0,94]; 0,028
Schmerzen	107	7,6 [3,5; 11,8] 49 (45,8)	105	4,5 [3,4; 6,4] 53 (50,5)	0,68 [0,46; 1,03]; 0,067
Appetitverlust	107	n.e. [n.b.; n.b.] 30 (28,0)	105	4,6 [3,5; 9,9] 45 (42,9)	0,50 [0,31; 0,81]; 0,004
Diarrhoe	107	n.e. [12,5; n. b.] 23 (21,5)	105	n. e. [7,1; n. b.] 29 (27,6)	0,60 [0,34; 1,05]; 0,073
Übelkeit und Erbrechen	107	15,9 [15,9; n. b.] 28 (26,2)	105	4,9 [1,5; 7,2] 46 (43,8)	0,38 [0,24; 0,62]; < 0,001
Obstipation	107	n.e. [7,6; n. b.] 33 (30,8)	105	4,4 [1,4; 8,3] 47 (44,8)	0,50 [0,32; 0,79]; 0,003

¹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A17-06)

Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
Dyspnoe	107	9,7 [3,4; n. b.] 45 (42,1)	105	4,0 [2,2; 5,6] 49 (46,7)	0,83 [0,55; 1,26]; 0,381
Schmerzen (Brust)	107	n.e. [n.b.; n.b.] 20 (18,7)	105	n.e. [7,1; n.b.] 28 (26,7)	0,60 [0,33; 1,07]; 0,084
Schmerzen (Arm/Schulter)	107	11,8 [11,8; n. b.] 31 (29,0)	105	8,3 [7,8; n.b.]; 28 (26,7)	0,82 [0,48; 1,39]; 0,459
Schmerzen (andere)	107	7,6 [5,1; 12,6] 45 (42,1)	105	6,1 [3,4; 8,3] 46 (43,8)	0,72 [0,47; 1,10]; 0,126
Husten	107	n.e. [8,5; n.b.] 30 (28,0)	105	8,2 [5,8; 12,2] 35 (33,3)	0,64 [0,38; 1,06]; 0,085
Hämoptoe	107	n.e. [n.b.; n.b.] 7 (6,5)	105	n.e. [n.b.; n.b.] 13 (12,4)	0,38 [0,15; 0,97]; 0,042
Alopezie	107	n.e. [n.b.; n.b.] 9 (8,4)	148	3,4 [1,9; 5,8] 50 (47,6)	0,09 [0,04; 0,19]; < 0,001
Dysphagie	107	n.e. [n.b.; n.b.] 18 (16,8)	105	12,2 [6,5; n.b.] 31 (29,5)	0,42 [0,23; 0,76]; 0,004
Mundschmerzen	107	n.e. [n.b.; n.b.] 19 (17,8)	105	7,2 [4,9; n.b.] 36 (34,3)	0,31 [0,17; 0,55]; < 0,001
Periphere Neuropathie	107	13,8 [10,0; n.b.] 29 (27,1)	105	5,7 [3,9; 7,4] 45 (42,9)	0,47 [0,29; 0,75]; 0,002
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung					
Responderkriterium 10 Punkte	107	9,7 [3,5; n.b.] 42 (39,3)	105	3,7 [1,4; 4,8] 56 (53,3)	0,61 [0,40; 0,92]; 0,018
Responderkriterium 7 Punkte	107	3,6 [1,4; n.b.] 50 (46,7)	105	1,9 [1,4; 3,7] 61 (58,1)	0,68 [0,46; 1,01]; 0,055
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung ^c					
Globaler Gesundheitsstatus	107	7,8 [3,4; n.b.] 45 (42,1)	105	3,0 [1,8; 4,2] 52 (49,5)	0,69 [0,46; 1,04]; 0,079
Emotionale Funktion	107	n.e. [11,8; n.b.] 28 (26,2)	105	10,7 [5,5; n.b.] 35 (33,3)	0,60 [0,36; 1,00]; 0,052
Kognitive Funktion	107	15,4 [5,5; n.b.] 42 (39,3)	105	4,6 [2,8; n.b.] 45 (42,9)	0,71 [0,47; 1,10]; 0,123
Körperliche Funktion	107	8,5 [3,5; n.b.] 47 (43,9)	105	1,8 [1,4; 3,7] 62 (59,0)	0,48 [0,32; 0,71]; < 0,001
Rollenfunktion	107	n.e. [3,5; n.b.]	105	4,0 [1,9; 6,1]	0,56 [0,37; 0,85];

		40 (37,5)		54 (51,4)	0,006
Soziale Funktion	107	n.e. [7,6; n.b.] 36 (33,6)	105	2,2 [1,4; 4,0] 56 (53,3)	0,42 [0,27; 0,64]; < 0,001
Nebenwirkungen					
UE	109	0,2 [0,1; 0,4] 104 (95,4)	106	0,1 [0,1; 0,2] 102 (96,2)	-
SUE	109	12,4 [6,2; n.b.] 47 (43,1)	106	n.e. [3,7; n.b.] 49 (46,2)	0,87 [0,58; 1,30]; 0,503
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	109	7,6 [4,2; n.b.] 56 (51,4)	106	1,4 [1,1; 2,1] 75 (70,8)	0,49 [0,34; 0,70]; < 0,001
Spezifische UE					
Immunvermittelte UE	109	n.e. [51,4; n. b.] 32 (29,4)	106	n.e. [n.b.; n.b.] 4 (3,8)	9,50 [3,32; 27,17] ^e ; <0,001
Immunvermittelte SUE	109	n.e. [n.b.; n.b.] 11 (10,1)	106	n.e. [n.b.; n.b.] 1 (0,9)	13,29 [1,70; 103,71] ^f ; 0,014
Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	109	n.e. [n.b.;n.b.] 9 (8,3)	106	n.e.[n.b.;n.b.] 1 (0,9)	9,21 [1,16; 73,01] ^g 0,036
weitere spezifische UE keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert^d
Abbruch wegen UE	109	12 (11,0)	106	19 (17,9)	0,61 [0,31; 1,20]; 0,154
<p>a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel</p> <p>b: Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial), p-Wert aus Wald-Test</p> <p>c: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.</p> <p>d: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode])</p> <p>e: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,11 [0,04; 0,30]</p> <p>f: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,08 [0,01; 0,59]</p> <p>g: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: HR: 0,11 [0,01; 0,86]</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer;</p>					

EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lungenkrebs 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 4.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu KEYTRUDA® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt / medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Vor Beginn einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte regelhaft der PD-L1-Status der Tumoren vorliegen. Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors sollte eine entsprechend validierte und robuste Methode verwendet werden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	132 561,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Cisplatin + Vinorelbin	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Vinorelbin	4 631,14 bis 5 845,62 €
Gesamt	6 566,25 bis 8 321,16 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Gemcitabin	6 494,68 €
Gesamt	8 429,79 bis 8 970,22 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt	22 676,64 bis 23 217,07 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Paclitaxel	23 189,19
Gesamt	25 124,30 bis 25 664,73 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	520,29 bis 613,00 €
Cisplatin + Pemetrexed	
Cisplatin	1 935,11 bis 2 475,54 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Gesamt	72 563,65 bis 73 104,08 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	443,25 bis 580,68 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Carboplatin + Vinorelbin	
Carboplatin	9 459,14 €
Vinorelbin	4 631,14 bis 5 845,62 €
Gesamt	14 090,28 bis 15 304,76 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Carboplatin + Gemcitabin	
Carboplatin	9 459,14 €
Gemcitabin	6 494,68 €
Gesamt	15 953,82 €
Carboplatin + Docetaxel	
Carboplatin	9 459,14 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt	30 200,67 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Carboplatin	9 459,14 €
Paclitaxel	23 189,19
Gesamt	32 648,33 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	199,26 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Carboplatin	9 459,14 €
Pemetrexed	70 628,54 €
Gesamt	80 087,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	122,22 bis 166,94 €
Carboplatin + nab-Paclitaxel	
Carboplatin	9 459,14 €
nab-Paclitaxel	39 921,78 €
Gesamt	49 380,92 €
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>	
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 082,92 bis 8 940,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	3	51	4 131 €
Gemcitabin Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Vinorelbin Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. August 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. August 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken